

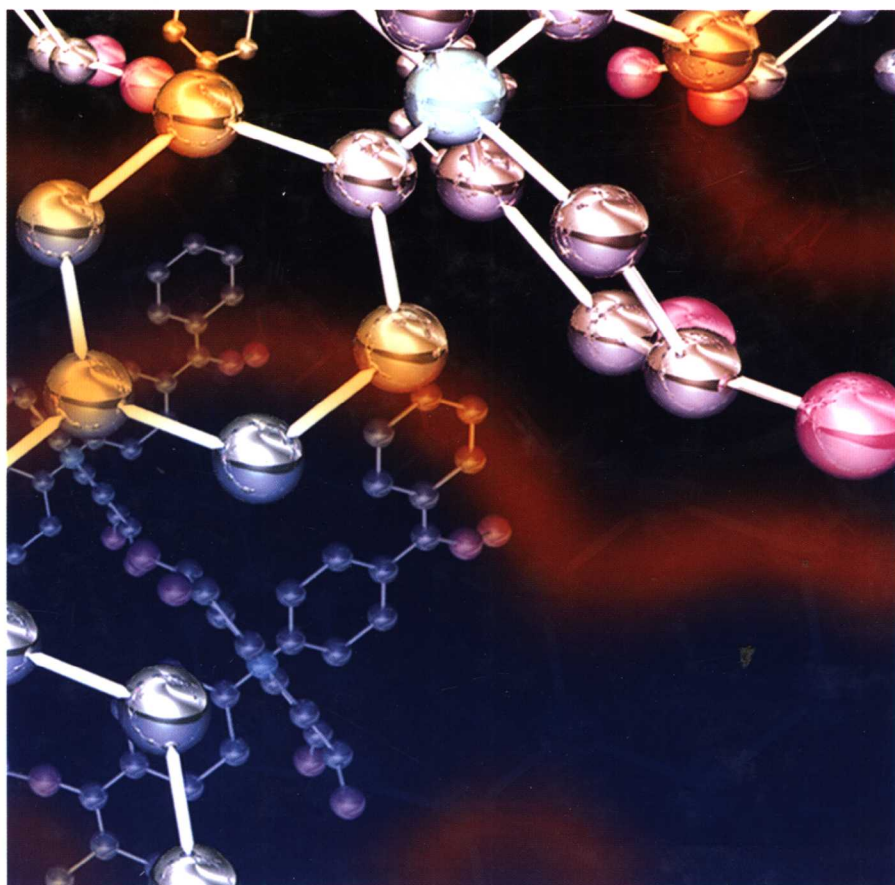
“十五”国家重点图书

化学进展丛书

药物化学进展

Advances in Pharmaceutical Chemistry

白东鲁 陈凯先 主编



化学工业出版社
化学与应用化学出版中心

“十五”国家重点图书
化学进展丛书

药物化学进展

白东鲁 陈凯先 主编



化学工业出版社
化学与应用化学出版中心

· 北 京 ·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

药物化学进展/白东鲁, 陈凯先主编. —北京: 化学工业出版社, 2004. 8

(化学进展丛书)

ISBN 7-5025-6024-6

I. 药… II. ①白…②陈… III. 药物化学-研究-进展-世界 IV. R914

中国版本图书馆CIP数据核字(2004)第092341号

“十五”国家重点图书

化学进展丛书

药物化学进展

白东鲁 陈凯先 主编

责任编辑: 梁虹 成荣霞

文字编辑: 丁建华

责任校对: 吴桂萍

封面设计: 郑小红

*

化学工业出版社 出版发行

化学与应用化学出版中心

(北京市朝阳区惠新里3号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

大厂聚鑫印刷有限责任公司印刷

三河市东柳装订厂装订

开本 720mm×1000mm 1/16 印张 32½ 字数 616 千字

2005 年 4 月第 1 版 2005 年 4 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-6024-6/O·62

定 价: 58.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

序

进入 21 世纪后,人类对化学世界的探索 and 认识不断向新的深度和广度延伸和拓展,化学学科的发展将迎来新的飞跃,它必将对人类社会的进步产生更大影响。

近 20 多年来,我国化学研究的发展取得了显著成绩,正步入最好的发展时期。化学研究整体水平明显提升,2002 年 SCI 论文数量已居世界第三位,论文引用率也在快速增长。我国已组成了具有相当规模的老、中、青相结合的科研人员队伍,建立了上百个国家和部门重点实验室,涌现出一批能与国际化学界对话的研究群体。当然,我们清醒地认识到,与国际先进水平以及国家经济社会持续快速发展的需求相比,我们仍存在着不小差距,面临着极大挑战。在今后 20 年,我国化学应大幅度提高自主创新能力,加快提高综合实力,这样才有可能跻身于化学大国的前列。

为了实现上述目标,中国的化学界和出版界都在努力做出新的贡献,化学工业出版社推出的这套《化学进展丛书》就是这种努力的一个部分。“丛书”从化学发展趋势和国家持续发展的需求出发,选择了一些近年来发展迅速且备受广大科研工作者广泛关注的重要研究领域,组织编写并出版《化学学科进展》、《化学生物学进展》、《功能材料化学进展》、《结构材料化学进展》、《能源化学进展》、《环境化学进展》、《天然产物化学进展》、《药物化学进展》、《海洋化学进展》、《地球化学进展》等十本书。希望该“丛书”的出版有助于科研工作者更多地了解和掌握相关学科和领域的发展现状与未来,能对开展创新性研究工作有所指导;同时也希望“丛书”有助于青年学生增长更多的近代化学知识,以适应时代的需求。

为本“丛书”撰稿的专家学者以无私的奉献精神,付出了辛勤的劳动,在此对他们表示衷心的感谢。化学工业出版社的编辑同志认真审阅、精心编排和修改,做了大量工作,在此对他们一并表示诚挚的谢意。

朱道本

2005 年 3 月

前 言

本书是朱道本院士主编的《化学进展丛书》的分册之一。

化学可大致分为纯粹 (pure) 化学和应用 (applied) 化学两大类。药物化学在诞生之初是应用化学的重要分支学科。它主要运用植物化学、合成化学和分析化学的方法和技术, 研究天然和合成药物的性质、制备方法和工艺以及药物质量控制的检测方法。20 世纪 30 年代磺胺药和 40 年代抗生素的问世, 是药物发展史上的两个里程碑。由此开始了药物的化学结构与生物活性关系以及作用机理的研究, 使药物化学从化学的分支学科发展成与医学、药理学、生物化学等学科相互结合的交叉学科。药物化学的英文名称也由早期的 pharmaceutical chemistry (制药化学) 演变为现在的 medicinal chemistry (医药化学)。

近 50 年来药物化学的迅猛发展从 Alfred Burger 在 1951 年所著的首版两卷本的 “Medicinal Chemistry” 一书, 到 2003 年第 6 版扩充成由众多学者合写的洋洋六大卷也可见一斑。从第 5 版起, 该书名称改为 “Burger’s Medicinal Chemistry and Drug Discovery”, 突出了药物化学在寻找新药中作为药学领域主导学科的地位。现代药物化学已由早期对各类药物的分散描述发展成有完整的理论体系, 以发现新的先导物和创制新药为目标的, 融医学、分子药理学、分子生物学、生物化学、生物信息学和计算机科学最新成就的全新学科。药物结构-活性关系、药物作用机理、药物代谢、药物与受体的相互作用和药物分子设计等成了药物化学研究的重要内容。

根据药物化学的最新发展动向, 结合我国在新药研究开发中的几项重大成果, 我们编撰了 11 篇文章, 即本书的 11 个章节。其内容大致可分为三部分: 第一部分为第 1~3 章, 包括 “高通量虚拟筛选与药物先导物的发现”、“后基因组时代药物筛选新技术的发展” 和 “新药发现阶段的药代研究”, 介绍近年来在新药研究开发中迅速发展的一些新技术、新方法; 第二部分为第 4~8 章, 内容涉及受到广泛关注的几类药物研究的新进展, 包括 “手性药物代谢的研究进展”、“蛋白酶抑制剂的研究进展”、“以糖为基础的新药研究的现状与展望”、“基于新靶点的抗肿瘤药物的研究进展” 和 “作用于神经递质 GABA 系统药物的研究进展”; 第三部分为第 9~11 章, 分别是对我国科学家自己创制并受到国外同行广泛关注和高度评价的三类药物——羟甲芬太尼、石杉碱类化合物和青蒿素类化合

物的详细综述。

参与本书撰写的作者均是在该领域从事多年研究工作的专家。他们不但熟悉该领域的历史背景、现状和发展前景，而且文中不少内容和所引文献更是作者自身的工作和成果。我们对各位作者在百忙中抽出时间为本书撰稿以及胡仲良、冯松、李敏、王伟等同事在本书编辑工作中给予的技术协助深表谢意。

编者

2005.1

目 录

第 1 章 高通量虚拟筛选与药物先导物的发现

..... 罗小民, 蒋华良, 沈建华, 柳红, 陈凯先	1
1.1 虚拟筛选在先导化合物发现中的作用	1
1.2 高通量虚拟筛选策略与方法	1
1.2.1 基于药效基团的数据库搜寻	2
1.2.2 基于分子对接的虚拟筛选方法	2
1.2.3 高通量虚拟筛选的一般流程	5
1.3 高通量虚拟筛选应用举例	7
1.3.1 雌激素受体激动剂和拮抗剂	7
1.3.2 PTB-1B 抑制剂	11
1.3.3 钾离子通道阻断剂	12
1.4 展望	16
参考文献	16

第 2 章 后基因组时代药物筛选新技术的发展

..... 沈旭, 陈莉莉, 沈建华, 罗小民, 柳红, 蒋华良	21
2.1 药物筛选的一般流程和药物筛选在新药研究中的地位	22
2.1.1 药物筛选的一般流程	22
2.1.2 药物筛选在新药研究中的地位	24
2.2 后基因组时代药物研究的特点	24
2.3 药物筛选平台	28
2.3.1 分子水平药物筛选	29
2.3.2 细胞及动物水平药物筛选	42
2.3.3 高通量筛选	47
2.4 筛选实例	52
2.4.1 分子水平的高通量筛选	52
2.4.2 细胞水平的高通量筛选	53
2.5 展望	55
参考文献	56

第 3 章 新药发现阶段的药代研究

..... 李川, 郭宾, 戴洁玉, 沈红武, 刘厚甫	63
-----------------------------	----

3.1 药代在新药研究中角色的变迁	63
3.2 新药发现阶段的快速药代筛选及方法	64
3.2.1 化合物吸收潜性的预测及相关研究模型	64
3.2.2 化合物体外代谢稳定性的研究	74
3.2.3 化合物对药物代谢酶抑制活性的检测	79
3.3 结语	86
参考文献	87
第4章 手性药物代谢的研究进展 唐意红, 曾苏	99
4.1 手性药物	100
4.1.1 立体化学术语	100
4.1.2 手性药物的三点作用模式	100
4.2 手性药物吸收	102
4.3 手性药物分布	103
4.3.1 蛋白结合	105
4.3.2 组织分布	109
4.4 手性药物代谢	110
4.4.1 底物立体选择性	110
4.4.2 产物立体选择性	114
4.4.3 底物-产物立体选择性	116
4.4.4 手性转化	117
4.5 手性药物排泄	121
4.6 代谢性手性药物相互作用	122
4.6.1 同一外消旋体药物中对映体之间发生的相互作用	122
4.6.2 其他药物与外消旋体药物中某个对映体发生的选择性 相互作用	124
4.7 影响手性药物代谢的因素	125
4.7.1 遗传多态性	125
4.7.2 种属	127
4.7.3 性别和年龄	127
4.7.4 给药途径、剂型和剂量	128
4.7.5 其他	129
4.8 结语	130
参考文献	131
第5章 蛋白酶抑制剂的研	
究进展 俞雄, 刘相奎	135
5.1 HIV 蛋白酶抑制剂	135

5.1.1	上市的第一代 HIV 蛋白酶抑制剂	137
5.1.2	第二代 HIV 蛋白酶抑制剂	139
5.1.3	非肽类 HIV 蛋白酶抑制剂	145
5.2	丝氨酸蛋白酶抑制剂	153
5.2.1	血小板凝固抑制剂	154
5.2.2	丙型肝炎病毒 NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂	167
5.3	结语与展望	177
	参考文献	178
第 6 章	以糖为基础的新药研究的现状与展望	王克夷 197
6.1	糖类作为药物的依据	198
6.1.1	糖类的分布	198
6.1.2	糖类的结构	198
6.1.3	糖类的代谢	199
6.1.4	糖类的生理功能	200
6.1.5	糖类和疾病的关系	203
6.2	以糖为基础的药物的现状	204
6.2.1	用于替代疗法的药物	205
6.2.2	酶抑制剂	206
6.2.3	抗黏着剂	210
6.2.4	糖类疫苗	213
6.2.5	免疫调节剂	214
6.2.6	糖类作为靶向和载体分子	216
6.2.7	作为药物的糖缀合物	217
6.3	以糖为基础的药物的展望	220
6.3.1	改变传统的药物设计的思路	220
6.3.2	开辟广泛的糖药物来源	223
6.3.3	改造已有的药物	228
6.3.4	新的技术平台	231
6.3.5	寻找糖类药物的新用途和以糖类为基础药物的新靶标	234
6.4	结语	236
	参考文献	237
第 7 章	基于新靶点的抗肿瘤药物的研究进展	段文虎, 章建刚 249
7.1	蛋白激酶抑制剂	250
7.1.1	表皮生长因子受体	250
7.1.2	血管内皮细胞生长因子受体抑制剂	255

7.1.3 法尼基转移酶抑制剂	260
7.1.4 mTOR 抑制剂	267
7.2 MEK1 选择性抑制剂	272
7.2.1 L-783277	272
7.2.2 Ro-09-2210	272
7.3 端粒酶抑制剂	273
7.3.1 作用于端粒的抑制剂	274
7.3.2 影响端粒酶装配的抑制剂	278
7.4 结语	281
参考文献	281

第 8 章 作用于神经递质 GABA 系统药物的研究进展

..... 阚韧, 郑剑斌	292
8.1 GABA 的分布、生物合成及其生理作用	293
8.1.1 在中枢神经系统中的分布	293
8.1.2 GABA 生物合成及其代谢	293
8.1.3 GABA 的生理功能	294
8.2 GABA 受体的分子生物学研究	295
8.2.1 GABA 受体及其亚型的分类	295
8.2.2 GABA _B 受体结构	297
8.3 作用于 GABA 受体的药物研究	297
8.3.1 作用于 GABA _A 受体的药物	297
8.3.2 作用于 GABA _B 受体的药物	312
8.3.3 作用于 GABA _C 受体的药物	314
8.4 GABA 转运体抑制剂	315
8.4.1 GABA 转运体的分子生物学研究	315
8.4.2 GABA 转运体抑制剂介绍	315
8.5 作用于 GABA 系统中其他靶点的药物	324
8.5.1 作用于谷氨酸脱羧酶的药物	324
8.5.2 作用于 GABA 转氨酶的药物	324
8.6 结语与展望	325
参考文献	325

第 9 章 强效镇痛剂及高选择性 μ 阿片受体激动剂羟甲芬太尼的

研究	池志强, 朱友成, 金文桥, 徐珩, 周德和, 叶淑贞	335
9.1 羟甲芬太尼的化学与药理研究		337
9.1.1 羟甲芬太尼的合成		337

9.1.2 羟甲芬太尼的药理	338
9.2 羟甲芬太尼八个立体异构体的化学合成及药理研究	349
9.2.1 羟甲芬太尼八个立体异构体的化学合成	350
9.2.2 羟甲芬太尼八个立体异构体的镇痛活性比较	353
9.2.3 羟甲芬太尼八个立体异构体对 μ 受体亲和力及选择性比较	354
9.2.4 八个立体异构体在离体器官生物检定作用的比较	354
9.2.5 羟甲芬太尼八个立体异构体依赖性的比较	355
9.3 一些羟甲芬太尼衍生物立体异构体的研究	357
9.3.1 异硫氰基羟甲芬太尼的研究	357
9.3.2 对氟羟甲芬太尼 (FOMF), 对氯羟甲芬太尼 (COMF), 对硝基羟甲芬太尼 (NOMF), 对氨基羟甲芬太尼 (AOMF), 对氟-2'-氧-3-甲基芬太尼 (FKMF) 的研究	361
9.4 羟甲芬太尼与 μ 阿片受体结合位点研究	364
9.4.1 μ 阿片受体计算机模拟三维结构构建及其与羟甲芬太尼 可能结合位点的对接	364
9.4.2 羟甲芬太尼与 μ 阿片受体结合位点定点突变研究	366
参考文献	368

第10章 石杉碱类化合物的化学、药理和临床研究进展

..... 白东鲁, 王志菲, 冯松, 唐希灿	371
10.1 石杉碱的药理作用研究	372
10.1.1 石杉碱甲对胆碱酯酶的抑制及其作用机制	372
10.1.2 石杉碱甲对脑内神经递质的作用	374
10.1.3 石杉碱甲对胆碱能系统的作用	377
10.1.4 石杉碱甲对神经细胞的保护作用	378
10.1.5 石杉碱甲对实验性记忆损害的改善作用	383
10.1.6 石杉碱甲的药物动力学研究	387
10.1.7 石杉碱甲的毒性及对神经毒剂的解毒作用	387
10.1.8 石杉碱乙的药理作用	388
10.2 石杉碱甲的临床治疗研究	391
10.3 石杉碱甲及其中间体的合成研究	392
10.3.1 关键中间体 β 酮酯的合成	394
10.3.2 (±)-石杉碱甲的合成	396
10.3.3 天然(-)-石杉碱甲及其(+)-对映体的合成	399
10.4 石杉碱乙的全合成研究	403
10.5 石杉碱类似物的制备和结构-活性关系研究	405

10.5.1 石杉碱甲类似物.....	405
10.5.2 石杉碱乙类似物.....	416
10.6 乙酰胆碱酯酶石杉碱复合物的单晶 X 射线衍射及 计算机分子模拟研究.....	418
10.7 结语.....	420
参考文献.....	420

第 11 章 青蒿素类化合物的药物化学和药理研究进展

..... 李英, 吴毓林	433
11.1 青蒿素的发现和结构测定.....	433
11.2 青蒿素的反应和合成研究.....	435
11.2.1 青蒿素的反应.....	435
11.2.2 青蒿素的化学合成及生物合成.....	439
11.3 青蒿素衍生物和类似物的合成研究.....	442
11.3.1 C12 的衍生物.....	444
11.3.2 水溶性青蒿素衍生物.....	449
11.3.3 C13 的衍生物.....	452
11.3.4 C4 的衍生物.....	452
11.3.5 内酰胺类化合物.....	453
11.3.6 碳杂青蒿素类似物.....	454
11.3.7 其他类型.....	454
11.3.8 含有甾体骨架的青蒿素衍生物和类似物.....	454
11.3.9 二聚物与三聚物.....	455
11.3.10 青蒿素结构的简化物.....	459
11.4 青蒿素类化合物的抗疟药理和临床研究进展.....	463
11.4.1 青蒿素类化合物的抗疟药理研究.....	463
11.4.2 青蒿素类化合物的毒性研究.....	464
11.4.3 青蒿素类药物治疗疟疾的临床研究.....	464
11.4.4 恶性疟原虫对青蒿素类药物的敏感性测定.....	465
11.5 青蒿素类化合物的其他生物活性和医疗用途.....	465
11.5.1 抗其他寄生虫病.....	465
11.5.2 治疗艾滋病的相关病.....	467
11.5.3 免疫调节作用和治疗皮肤病.....	469
11.5.4 抗心律失常作用.....	469
11.5.5 局部麻醉作用.....	469
11.5.6 抗癌活性.....	470

11.6 青蒿素类化合物的化学生物学作用机制研究.....	472
11.6.1 青蒿素类化合物抗疟作用的生物学现象观察.....	472
11.6.2 青蒿素类化合物与亚铁的自由基反应.....	473
11.6.3 青蒿素类化合物抗疟活性及其与亚铁的自由基反应的关系.....	476
11.6.4 青蒿素类分子形成的碳自由基与生物分子的相互作用.....	478
11.6.5 其他观点.....	483
11.7 结语.....	483
参考文献.....	484

第 1 章 高通量虚拟筛选与药物先导物的发现

罗小民, 蒋华良, 沈建华, 柳红, 陈凯先

(中国科学院上海药物研究所)

1.1 虚拟筛选在先导化合物发现中的作用

从已有的化合物, 包括合成化合物和天然产物中寻找药物或先导化合物, 是药物发现的一条重要途径。抗生素青霉素、止痛和退热药阿司匹林、抗癌药紫杉醇、抗疟药青蒿素以及治疗阿尔茨海默病(早老性痴呆)药物石杉碱甲等都是通过这种方式发现的^[1, 2]。然而到目前为止, 只是针对大约 500 种疾病治疗靶点^[3], 对现在已发现的 2000 多万种有机化合物中的大约 10% 进行过药理测试。因此, 很可能仍然有大量的潜在的活性化合物未被人们发现。另一方面, 生物学的研究, 尤其是基因组计划的实施, 特别是人类基因组测序计划的完成, 为疾病治疗提供了大量的潜在靶标, 据估计数量大约为 600~1500 个^[4]。高通量筛选为对大量化合物进行实验测试提供了可能, 大大加快了发现活性化合物的速度。

然而, 高通量筛选也有一些局限, 首先是效率问题, 虽然其发现活性化合物的速度快, 但是相对于一般药理测试, 高通量筛选存在假阳性问题^[5]; 其次是化合物样品问题, 虽然化学文摘等刊物收录的化合物数量非常庞大, 但实际上无论是制药公司, 还是大学或研究所, 其样品库中的化合物数量都非常有限, 因此也就不可能对所有已经合成和提取的有机化合物进行筛选。虚拟筛选利用计算机强大的计算能力, 采用三维药效基团模型搜寻或分子对接的方法, 在化合物数据库中寻找可能的活性化合物。在找到一些潜在的活性分子之后, 可以通过向有关公司订购、合成或提取分离的方法得到样品, 并进行药理测试。与高通量筛选相比, 虚拟筛选不存在样品的限制, 另一方面其费用也远远低于前者。先进行虚拟筛选, 然后再进行药理测试这一研究策略的效率比直接进行药理测试大大提高。

1.2 高通量虚拟筛选策略与方法

分子识别 (molecular recognition), 或称为结合 (binding), 在生物体系中起着重要作用。各种各样的生理过程都涉及配体与生物大分子的作用, 最通常的例子是酶与底物、激素与受体、配体与受体以及抗原与抗体等之间的结合^[6]。对

药物发现过程的分子识别的深入理解特别让人感兴趣,因为大部分药物都是通过与特定的酶或受体等靶标结合而起作用的^[7]。配体与受体的识别理论是虚拟筛选,甚至整个药物设计方法,包括基于受体的和基于小分子的药物设计方法的基础^[8]。通过分子对接来进行的虚拟筛选直接反映了小分子与靶标的结合,而药效团则反映与靶标分子互补的关键结构特征,因而间接地反映了小分子与靶标的作用。

和实验药理筛选相似,虚拟筛选针对特定靶标的结构模型,对大规模化合物数据库进行评价,寻找其中可能对靶标有活性的化合物,以加速药物发现过程^[9]。虚拟筛选是药效团搜寻和分子对接进一步发展的自然结果。

1.2.1 基于药效基团的数据库搜寻

药效基团通常是指那些可以与受体结合位点形成氢键相互作用、静电相互作用、范德华相互作用和疏水相互作用的原子或官能团。在药物化学中,药效基团是一个非常重要的概念,药物化学家通常是通过建立药效基团模型,并对相应化学基团进行结构改造来设计、优化药物的。由于计算机及信息技术的快速发展、计算机图形技术在药物研究领域的应用,药效基团模型概念也得到发展。药物化学家现在不仅关注药效基团本身的属性,也非常重视各药效基团之间的空间关系。药效基团连同其空间关系就称为三维药效基团。三维药效基团模型一般是通过对一组具有生物活性的化合物进行结构活性关系分析,找出其共同的特征结构来建立的。另外,还可以通过对活性化合物与其靶标的复合物晶体结构进行分析来得到三维药效基团模型^[10~12]。图 1-1 所示为根据过氧化物酶体增殖因子激活受体 γ 亚型 (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 及其激动剂的晶体结构建立的典型 PPAR γ 的激动剂三维药效基团模型。该三维药效基团模型有三个药效基团:疏水性基团、芳香性基团和极性氢键受体,并且三个药效基团之间的距离、角度有一定的限制。

得到药效基团模型后,即可将其作为提问结构的模板,对小分子化合物数据库进行搜寻,筛选出符合药效基团要求的分子。对药效基团模型确定的化合物可以通过向试剂公司订购或实验合成的方法得到,然后进行药理测试。利用这种方法已经成功地发现了多个活性化合物^[13~17]。最近,John 等人利用药效基团搜寻对《化学文摘》(CA)的化合物进行了数据挖掘^[18]。

1.2.2 基于分子对接的虚拟筛选方法

基于分子对接的虚拟筛选需要靶标生物大分子和小分子化合物的三维结构信息^[19]。首先要建立大量化合物(例如几十个至上百万个化合物)的三维结构数据库,然后将库中的分子逐一与靶标分子进行“对接”,通过不断优化小分子化合物的位置(取向)以及分子内部柔性键的二面角(构象),寻找小分子化合物与靶标大分子作用的最佳构象,计算其相互作用及结合能^[20~24]。在库中所有分

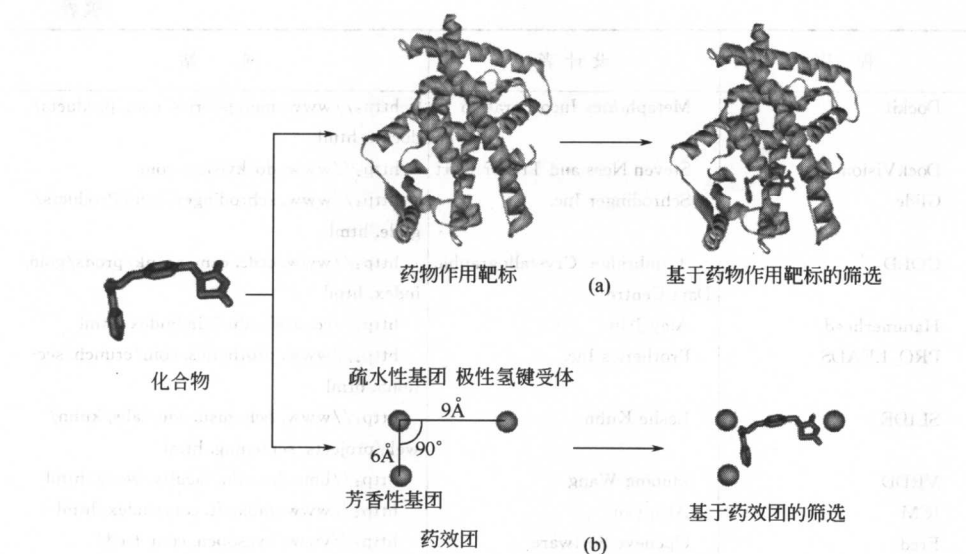


图 1-1 虚拟筛选的两种策略，基于靶标的虚拟筛选 (a) 和基于药效团的虚拟筛选 (b)

(1Å=0.1nm)

子均完成对接计算之后，即可从中找出与靶标分子结合的最佳分子（前 50 名或前 100 名）。这类方法虽然计算量较大，但库中分子一般均是现存的已知化合物，可以方便地购得，至少其合成方法已知，因而可以较快地进行后续的药理测试，实际上这种方法就是在计算机上对几十万、上百万化合物通过分子对接的理论计算进行一次模拟“筛选”。只要库中的化合物具有足够大的分子多样性，就有可能从库中搜寻出理想的分子结构。自 1982 年美国加州大学旧金山分校的 Kuntz 发展了第一个分子对接程序后^[25]，这一方法已得到广泛应用，并取得了很大的成功。在过去的 20 年中，分子对接程序已超过 20 种，表 1-1 列出了其中一些。

表 1-1 分子对接程序

程 序	设计者	网 站
DOCK AutoDock	Irwin Kuntz David Goodsell	http://www.cmpharm.ucsf.edu/kuntz/ http://www.scripps.edu/pub/olson-web/doc/autodock/
FlexX	Thomas Lengauer and Matthias Rarey	http://cartan.gmd.de/flexx/
Affinity	Accelrys Inc.	http://www.accelrys.com/insight/affinity.html
CA Che for Medicinal Chemists	CA Che Software	http://www.cachesoftware.com/med-cache/

续表

程 序	设 计 者	网 站
Dockit	Metaphorics Incorporation	http://www.metaphorics.com/products/dockit.html
DockVision	Steven Ness and Trevor Hart	http://www.dockvision.com
Glide	Schrödinger Inc.	http://www.schrodinger.com/Products/glide.html
GOLD	Cambridge Crystallographic Data Centre	http://www.ccdc.cam.ac.uk/prods/gold/index.html
Hammerhead	Ajay Jain	http://cc.ucsf.edu/jain/index.html
PRO_LEADS	Protherics Inc.	http://www.protherics.com/crunch/section5.html
SLIDE	Leslie Kuhn	http://www.bch.msu.edu/labs/kuhn/web/projects/screening.html
VRDD	Zhiping Wang	http://bme.bu.edu/faculty/weng.html
ICM	Abagyan	http://www.molsoft.com/index.html
Fred	Openeye Software	http://www.eyesopen.com/fred/
Ligandfit	Accelrys Inc.	http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html

现在应用于分子对接的打分函数有三种：基于回归的参数、基于知识的打分函数和基于力场参数的打分函数。不同的打分函数对于不同的体系效果也不一样，各种打分函数分别有不同的优缺点。对于以虚拟筛选为目的的打分函数，能够区分活性化合物和非活性化合物是最重要的，因此，并无必要正确地对活性化合物排序。将不同的打分函数组合起来（consensus score）可以降低假阳性的比率^[26]。打分函数中的一个严重局限是不考虑溶剂化效应，或是先产生真空构象，然后用一个包含溶剂化效应项的打分函数进行排序。这样使得分子对接倾向找到小分子与生物大分子在真空中结合的构象^[27]。

虽然分子对接方法取得了极大的成功，仍然有许多需要改进之处，因此，新的分子对接方法不断出现。一般认为，分子对接需要改进的地方包括打分函数、考虑生物大分子柔性和溶剂化效应三个方面。在早期的分子对接中，小分子和大分子的柔性都没有考虑，只考虑了小分子的3个平动自由度和3个转动自由度。现在大部分分子对接程序都考虑小分子的柔性，而把生物大分子当作一个刚体。单一的生物大分子结构会限制药物设计的小分子类型，基于某种小分子化合物与生物大分子晶体结构，也许只能设计出与之类似的结构^[26]。核磁共振（NMR）结构，或者多个晶体结构能够为药物设计提供更丰富的信息^[28]。考虑生物大分子环区（loop）、结构域（domain）柔性的方法可能在不久的将来发展起来，并用于药物设计。将大分子柔性包括进来的主要问题是：结果没有变得更好，而是更糟糕。现有的结果表明，只考虑生物大分子的侧链的柔性对结果没有改善^[28]。